

3/5/4

DIALOG (R) File 352:Derwent WPI

(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003509718

WPI Acc No: 1982-57698E/198228

Acetylsalicylic acid compsn. for cutaneous applications - contains water-soluble glycolic solvent and gelifying agent, pref. carboxy-polyvinyl polymer

Patent Assignee: LAB ASTIER P (ASTI-N)

Inventor: ASTIER P

Number of Countries: 012 Number of Patents: 004

Patent Family:

| Patent No   | Kind | Date     | Applicat No | Kind | Date   | Week |
|-------------|------|----------|-------------|------|--------|------|
| EP 55635    | A    | 19820707 |             |      | 198228 | B    |
| FR 2496459  | A    | 19820625 |             |      | 198232 |      |
| JP 57128628 | A    | 19820810 |             |      | 198237 |      |
| ZA 8108559  | A    | 19820917 |             |      | 198248 |      |

Priority Applications (No Type Date): FR 8027141 A 19801219

Cited Patents: 2. Jnl. Ref; FR 2110184; FR 2295753; FR 2345161; FR 2345162; US 4126681

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

EP 55635 A F 10

Designated States (Regional): BE CH DE GB IT LI LU NL SE

Abstract (Basic): EP 55635 A

Acetylsalicylic acid composition for cutaneous application comprises a gel containing the acetylsalicylic acid, a solvent which dissolves the acetylsalicylic acid without degrading it and which is soluble in water and a gelifying agent for non-polar media. Pref. the solvent is a water soluble glycolic solvent, such as a mixture of propylene glycol and a glycol ether, e.g. the monoethyl ether of diethyleneglycol, and the gelifying agent is a vinyl polymer having active carboxylic acid group.s

Antiinflammatory, analgesic and antipyretic composition for dermal application, which is stable and contains convenient concentrations of acetylsalicylic acid. The composition is used to treat hyperkeratosis, psoriasis, cutaneous inflammation contusions, chronic and infectious rheumatism, muscular-articular pain and stiffness, arthritis etc.

Title Terms: ACETYL; SALICYLIC; ACID; COMPOSITION; CUTANEOUS; APPLY; CONTAIN; WATER; SOLUBLE; GLYCOLIC; SOLVENT; GEL; AGENT; PREFER; CARBOXY; POLYVINYL; POLYMER

Index Terms/Additional Words: ASPIRIN; ANTIINFLAMMATORY; ANALGESIC; ANTIPYRETIC

Derwent Class: B05

International Patent Class (Additional): A61K-009/06; A61K-031/60

File Segment: CPI

?

⑩ 日本国特許庁 (JP)  
 ⑫ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開  
 昭57-128628

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>  
 A 61 K 31/60

識別記号  
 AAH

庁内整理番号  
 6675-4C

⑭ 公開 昭和57年(1982)8月10日

発明の数 1  
 審査請求 有

(全 4 頁)

⑮ アセチルサリチル酸含有ゲルの抗炎症鎮痛製薬組成物

⑯ 特 願 昭56-203861  
 ⑰ 出 願 昭56(1981)12月18日  
 優先権主張 ⑯ 1980年12月19日 ⑯ フランス  
 (F R) ⑯ 8027141  
 ⑯ 発明者 パトリスール・シアン・アステイ

⑯ 出願人 ラボラトワール・デュ・ドクトール・ペ・アステイエ  
 フランス国75016パリ・リュ・ドクトール・ブランシユ42  
 ⑯ 代理人 弁理士 杉村暁秀 外1名

明細書

1. 発明の名称 アセチルサリチル酸含有ゲルの抗炎症鎮痛製薬組成物

2. 特許請求の範囲

- 活性成分としてアセチルサリチル酸を含有し、この活性成分に加えて、分解せずにアセチルサリチル酸を溶解する水溶性溶媒および非極性媒質をゲル化するゲル化剤を含むゲルを構成する抗炎症鎮痛製薬組成物。
- 組成物が、活性成分であるアセチルサリチル酸に加えて、水溶性グリコール溶媒および、ゲル化剤として、活性なカルボキシル基を有するビニルポリマーから選ばれた非極性媒質をゲル化するゲル化剤を主成分とするグリコールゲルである特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 組成物が、プロピレングリコールとグリコールエーテルの混合物から成るグリコール溶媒、カルボキシビニルポリマーから成る非極性媒質をゲル化するゲル化剤およびアセチル

サリチル酸を、生成したゲルが所望濃度の前記活性成分を有するような量で含有する特許請求の範囲第3項記載の組成物。

4. グリコールエーテルがジエチレングリコールモノエチルエーテルである特許請求の範囲第8項記載の組成物。

5. 組成物が、1.00gにつき、約1.0gのアセチルサリチル酸、約4.0gのジエチレングリコールモノエチルエーテル、約8.5gのカルボキシビニルポリマーおよび残りの量のプロピレングリコールを含有する特許請求の範囲第8項記載の組成物。

6. 組成物が、さらに1.00gにつき約0.05gのEDTAを含有する特許請求の範囲第5項記載の組成物。

3. 発明の詳細な説明

本発明はアセチルサリチル酸を含有する新規の製薬組成物に関するもので、さらに詳しくは活性成分としてアセチルサリチル酸を含有し皮膚経由で適用することができるゲルに関するものであ

る。

生薬の観点から、アセチルサリチル酸は多くの欠点を有しており、皮膚適用のために従来方式の製剤を用いることは不可能であることが知られている。基本的な問題点は溶解性、安定性および相溶性の 8 点にある。

フランス国特許第 2,110,184 号明細書には、局部適用のための薬剤として脂肪アルコール、プロピレングリコールおよび助溶媒を含有する殆んど無水の賦形剤に用いる組成物が記載されている。しかしこの組成物は局部使用のための抗炎症ステロイドの場合に適している。本発明では（活性成分との相溶性がないため）存在しない脂肪アルコールはこの組成物では重要であり（第 8 頁第 8 行～第 8 頁第 24 行）、プロピレングリコールはこの明細書によれば可能な唯一のタイプのグリコール溶媒であり、常に助溶媒、例えばグリコールエーテルと会合させる必要があつた（第 8 頁第 25 ～ 40 行）。また、これに対して、ビニルカルボキシルポリマーはこの明細書に記載された組成物

・チルサリチル酸と相溶性がないので、これは決して本発明に相当するものでもなく本発明に導かれるものでもない。

米国特許第 4,126,681 号には、溶液であるアセチルサリチル酸を含有する問題の組成物が記載されている（特に第 2 桁第 49 行および第 8 桁第 49 行）。これは基本成分としてモノオレイン酸、任意成分として組成物の 60 重量%までの量の 2 個または 8 個の炭素原子を有するアルコールからなる。この明細書に包含され示唆されていることはいずれも、ゲルを得ようと考えることを当業者に思い止まらせるものである。

フランス国特許第 2,845,161 号明細書には、皮膚病の付形剤として有用な無水ゲルが記載されている。しかし、これは組成物に含まれるカルボキシルポリメチレンを中和するために必要なアミン（トリエタノールアミン）を含まなければならぬために（第 1 頁第 87 ～ 89 行およびクレーム 1）、アセチルサリチル酸とは相溶性がない。アセチルサリチル酸はこの種のゲルには不溶であり、

特開昭 57-128628(2)  
の他の唯一の任意成分である（第 8 頁第 8 行～第 6 頁第 17 行）。

フランス国特許第 2,895,758 号明細書には、局部適用のためのアセチルサリチル酸から成る組成物が記載されている。しかし、この記載は当該技術分野の通常の知識を有する者に十分に開示されているとは言えず、その基本成分に対し商品名を引用しているに過ぎず、また、使用する付形剤がエステル交換された付形剤であり、乳化付形剤を与えるために用いた親水性・親油性浸透成分（従つて適当な HLB 指数を有する）であることが述べられている（第 8 頁第 19 ～ 87 行）。従つて、本発明とは違った方向に研究の問題点が向けられている。これに異議して、第 8 頁の第 26 ～ 39 行には全く反対の方向において、本発明に導かれる作用過程を採用することを考えた人なら誰でも思い止まる理屈を述べている。

フランス国特許第 2,845,162 号明細書には、脂肪酸エステルを含有する皮膚病の付形剤が記載されている（クレーム 1 および 2）。付形剤がアセ

分解する。さらに、この明細書に要求されているような酸（カルボキシポリメチレン）を中和する考えは本発明に反するものである。

アセチルサリチル酸は一般にエーテルまたはクロロホルム、熱アルコールに溶けるが、水に不溶である。

アセチルサリチル酸はアルカリ性水溶液に溶けるが、けん化が起こる。酢酸およびサリチル酸に加水分解し、酸性の pH で沈殿する。

アセチルサリチル酸は多數の活性成分および付形剤、例えば特にアルカリ性水酸化物、カーボネートおよびステアリン酸との相溶性がない。

これらの問題を認識した当業者はこれを考慮に入れ活性成分としてサリチル酸塩を有するサリチル化した皮膚病製剤を製造するに至つた。しかし、これらの塩はアセチルサリチル酸そのものと同じ治療上の活性を示さず、アセチルサリチル酸が長時間にわたつて示す解熱性、鎮痛性、および特に局部抗炎症性を示さない（この点については特に、The Merck Index, Merck and Co. Inc., Rahway,

N.J., U.S.A. 第 9 版 (1976) , および Martindale: The extrapharmacopoeia (第 27 版) , Ainsley - Wade 発行 . The London Pharmaceutical Press , London を参照)。

さて、活性成分としてアセチルサリチル酸を含有し、特定の所外 (atopioal) 溶媒を用いることによつて適宜選択することができる濃度の安定な皮膚科製剤を得ることができることを見出した。

本発明の主な目的は、活性成分としてアセチルサリチル酸を主成分とするゲル状の製薬組成物にある。このゲルは、所望の濃度でそのものが活性な成分とは別に、分解せずにアセチルサリチル酸を溶解する水溶性溶媒、および非極性媒質をゲル化する薬剤を含有する。

好適例によれば、本発明の目的は活性成分であるアセチルサリチル酸に加えて、水溶性グリコール溶媒および、ゲル化剤として、カルボキシル基を有するビニルポリマーから選ばれた非極性媒質のゲル化剤を、好ましくは製薬品質で、主成分とするグリコールゲルの製薬組成物にある。

上記程度の割合が有利である。

ゲル状のこの種の組成物の製造は、若干の試験的努力の後に満足な結果を得ることができる知識と技術を有する当業者の範囲内にある。実験に、上記例に示した程度で組成物を添加混合することができる。

得られたゲルは皮膚適用に合つた濃度を有し、水で洗い落すことができる。このゲルは十分に広がり、比較的脂防質に見えるがべとべとしない。浸透性が大きく、少くとも一定の範囲ではジエチレングリコールモノエチルエーテルの割合が大きいと一層浸透性が大きい。その主な特色はそのまま活性成分の浸透性を促進させることにあり、炎症または鎮痛成分として特に治療上の特性を有する。

唯一の活性成分がアセチルサリチル酸である本発明によるグリコールゲルは、治療上の活性を証明することができる臨床研究の対象となつた。

試験したゲルは本発明の好適例として上述した組成物のゲルである。

### 特開昭57-128628(3)

本発明による製薬組成物の好適例は、プロピレングリコールとグリコールエーテル特にジエチレングリコールモノエチルエーテルの混合物から成るグリコール溶媒、カルボキシビニルポリマー、例えばカルボポル (Carbopol) 984 (ビー・エフ・グッドリッヂからこの商品名で市販されている) から成る非極性媒質のゲル化剤、およびアセチルサリチル酸を、生成したゲルが所望濃度の前記活性成分を含むような量で含有する。

本発明による特に好適な製薬組成物は、100%につき次の成分を含有する。

|                             |          |
|-----------------------------|----------|
| アセチルサリチル酸                   | 約 10 g   |
| ジエチレングリコールモノエチルエーテル         | 約 60 g   |
| カルボキシビニルポリマー<br>(カルボポル 984) | 約 8.5 g  |
| EDTA                        | 約 0.05 g |
| プロピレングリコール                  | 残りの量     |

EDTA または他の適当な金属イオン封鎖剤または安定剤 (さらに、他の成分と相溶性でなければならない) の組成物が含まれることが好ましく、

乾癬または角化症の 5 人の患者について、この研究を行つた。

不測の効果を取除き、組成物の効力をよりよく判断するため、治療を受けていない患者のグループをコントロールとして用いた。

使用した投与量は病変面積に応じて変えた。

#### 調査例 1

患者は股が厚い鱗状の乾癬に冒されている 33 才の男子であつた。朝、中性石けんで洗つた後にゲルを適用した。処置した病変部は 48 時間で完全に清浄になつたが、未処置の病変部は変わらなかつた。

#### 調査例 2

患者は特に下肢が極めて広がつた乾癬の斑点に冒されている 41 才の婦人であつた。夜間に開発性の包帯の下に本発明のゲルを敷布した所、48 時間で完全に清浄になつており、通常のコルチコイドによる治療を開始することができた。

#### 調査例 3

患者は前腕と背中が乾癬に冒されている 35 才

## 特開昭57-128628(4)

の婦人であつた。閉塞性の包帯の下に本発明のゲルを塗布した所、3~4時間で前腕の病変部が清浄になつており、4~8時間で背中の病変部が清浄になつていた。

観察例 5 および 6

足の前部が静止的障害の角化症に冒されている患者は平常の鏡形の圧感覚の病変があつた。毎晩、閉塞性の包帯の下に本発明のゲルを塗布後、8日目に清浄になつていたので、整形外科の治療を続行することができた。

耐容性および副作用

副作用は観察されなかつた。

上記組成のゲルの耐容性は 6 例全部において優れていた。

治療上の指示

上述の結果および本発明のアセチルサリチル酸の物理化学的特性を考慮して、特に、次の病気の皮膚経由による治療に前記ゲルを勧めることができる。

- 角化症、

- 乾癬、
- 皮膚炎症、
- 血液循環と栄養の障害を伴う挫傷、
- 感染性リウマチと慢性リウマチ、
- 外傷後の関節および筋肉の硬直と疼痛、関節腫脹、骨折、関節の閉塞、
- 関節炎、関節症。

さらに、家兎について皮膚の毒物学上の研究では、上記の投与量で完全な一日の耐容性と良好な浸透性を示した。

経口により試形剤を投与することにより、間違つて摂取した場合でも毒性がないことがわかつた。